

⑪ 公開特許公報 (A)

平3-31265

⑫ Int. Cl. 5

C 07 D 239/06

識別記号

府内整理番号

6529-4C

⑬ 公開 平成3年(1991)2月12日

審査請求 未請求 請求項の数 3 (全6頁)

⑭ 発明の名称 テトラヒドロピリミジン誘導体の製造方法

⑮ 特願 平1-163483

⑯ 出願 平1(1989)6月26日

⑰ 発明者 松村 興一 大阪府茨木市寺田町12番9号
 ⑰ 発明者 真野 光彦 兵庫県川西市篠ヶ丘18番地の11
 ⑰ 発明者 西村 立雄 大阪府豊中市宮山町4丁目16番5号
 ⑰ 発明者 杉山 良雄 大阪府豊中市曾根東町1丁目3番18号 武田薬品工業株式会社南天寮内
 ⑰ 出願人 武田薬品工業株式会社 大阪府大阪市中央区道修町2丁目3番6号
 ⑰ 代理人 弁理士 青山 葵 外1名

明細書

1. 発明の名称

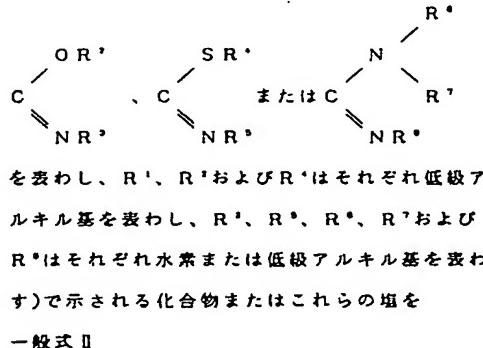
テトラヒドロピリミジン誘導体の製造方法

2. 特許請求の範囲

(1) 一般式 I



[I]

(式中、Xは $\text{C}\equiv\text{N}$ 、 $\text{C}(\text{OR}')_2$ 、

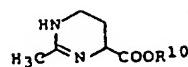
一般式 II



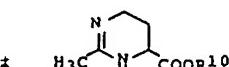
[II]

(式中、R'は水素または低級アルキル基を表わす)で示される化合物またはその塩とを反応させることを特徴とする

一般式 III



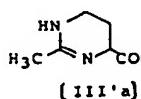
[III'a]



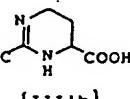
[III'b]

(式中、R'は水素または低級アルキル基を表わす)で示されるテトラヒドロピリミジン誘導体またはその塩の製造方法。

(2) 一般式 I で示される化合物またはその塩を一般式 II で示される化合物またはその塩と反応させ、必要ならば加水分解することを特徴とする式 III'



[III'a]



[III'b]

で示されるテトラヒドロピリミジンカルボン酸またはその塩の製造方法。

(3) 一般式 I で示される化合物またはその塩を

特開平3-31265 (2)

一般式Ⅰで示される化合物の光学活性体またはその塩と反応させ、必要ならば加水分解することを特徴とする式Ⅲ'で示されるテトラヒドロピリミジンカルボン酸の光学活性体またはその塩の製造方法。

3. 発明の詳細な説明

〈産業上の利用分野〉

本発明は医薬、農薬あるいは液晶などの有機エレクトロニクス材料等の合成中間体として有用な1,4,5,6-テトラヒドロ-2-メチル-4-ピリミジンカルボン酸あるいは3,4,5,6-テトラヒドロ-2-メチル-4-ピリミジンカルボン酸およびその光学活性体の製造方法に関する。

〈従来の技術〉

エクトイン(1,4,5,6-テトラヒドロ-2-メチル-4-ピリミジンカルボン酸または3,4,5,6-テトラヒドロ-2-メチル-4-ピリミジンカルボン酸)が浸透圧調節作用を有することはトレーバー(TRÜPER)(ヨーロビアン・ジャーナル・オブ・バイオケミストリー(Eur. J.

エステルを合成により収率よく簡便に製造する方法を提供することを目的とするものである。

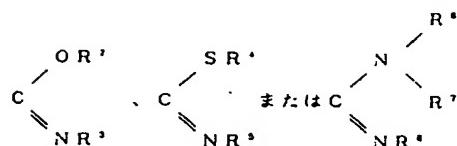
〈課題を解決するための手段〉

本発明者らは、工業的に有利な製造方法を確立すべく幾種検討した結果、一般式Ⅰ



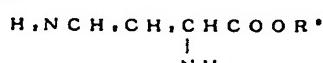
[I]

(式中、XはC≡N、C(O R')₂、



を表わし、R'、R'およびR'はそれぞれ低級アルキル基を表わし、R¹、R²、R³、R⁴およびR'はそれぞれ水素または低級アルキル基を表わす)で示される化合物またはこれらの塩を

一般式Ⅱ



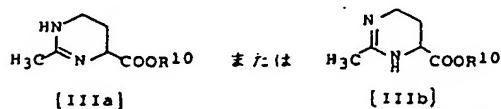
[II]

Biochem.), 149, 135 (1985); あるいは高野[日本発酵工学会大会プログラム, p193 (1988)]によって報告されているが、合成法に関しては、未だ報告されていない。一方近縁化合物である1,4,5,6-テトラヒドロ-4-ピリミジンカルボン酸はホルムアミジン酢酸塩とDL-2,4-ジアミノ酪酸とを希エタノール中で反応させることにより合成する方法がブラウン(BROWN)[ジャーナル・オブ・ケミカル・ソサイエティー(J. Chem. Soc.), 1962, 4039]により報告されている。しかしながら、この文献には本願発明で特定された化合物は包含されていない。更に、いずれの文献にも、光学活性体の合成についての知見は未だ報告されていない。

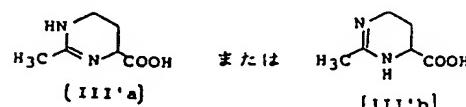
〈発明が解決しようとする課題〉

このように、1,4,5,6-テトラヒドロ-2-メチル-4-ピリミジンカルボン酸あるいは3,4,5,6-テトラヒドロ-2-メチル-4-ピリミジンカルボン酸の工業的な製造法はまだ確立されておらず、本発明は、この化合物およびその塩、

(式中、R'は水素または低級アルキル基を表わす)で示される化合物またはその塩とを直接または溶媒中で反応させるか、あるいは塩基の存在下に溶媒中で反応させ、必要ならば加水分解することにより一般式Ⅲ



(式中、R'は水素または低級アルキル基を表わす)、あるいは式Ⅲ'



で示されるテトラヒドロピリミジン誘導体を高収率で得る簡便な方法を見い出し、本発明を完成するに至った。

一般式Ⅲおよび式Ⅲ'の化合物は共鳴構造を有しておりⅢaあるいはⅢbおよびⅢ'aあるいはⅢ'bの構造式で表わすことができる。本明細書では以後、便宜上ⅢaおよびⅢ'aの構造式を用いるが、

当然式ⅢbおよびⅢ'bの構造をも包含するものである。

また、一般式ⅢaないしⅢ'aで示される化合物はビリミジン環の4位に不斉中心を有し、光学活性体として存在しうる。本発明は、分割された、光学活性体、それらの混合物を含め、いずれの光学活性体も包含する。

以下、本発明についてより具体的に説明する。

本明細書において、「低級アルキル基」とは、炭素数1～6の直鎖または分枝状アルキル基を表わし、例えば：メチル、エチル、プロピル、イソブロピル、ブチル、イソブチル、ベンチル、ヘキシルが挙げられる。

一般式Ⅰで示される化合物またはその塩としては、アセトニトリル、オルト酢酸メチル、オルト酢酸エチル、メチルアセトイミデート、エチルアセトイミデート、アセトアミジンまたはその塩があげられる。

一般式Ⅱで示される化合物としては、

2,4-ジアミノ酼酸、2,4-ジアミノ酼酸メ

ルアミン、ピリジンなどの有機塩基があげられる。これらの塩基の使用量としては一般式ⅠおよびⅡの塩に対して1～20当量が用いられるが、使用した塩を中和できる量を用いれば十分である。

一般式Ⅰで示される化合物またはその塩は、一般式Ⅱで示される化合物またはその塩に対して通常1～100当量を用いて反応を行うが、大過剰を用いてもさしつかえはない。

反応温度は-50～250℃、好ましくは0～150℃で行われる。

反応は通常0.5～4.8時間で終了し、反応終了後、通常用いられる分離法を用いてもよいが、イオン交換樹脂を用いることにより容易に目的物を単離することができる。

一般式Ⅱで示される化合物としてエステル誘導体を用いた場合には、中間に生成するⅢのエステル誘導体を精製することなく加水分解することによってカルボン酸誘導体に導くことができる。加水分解の条件としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなど

チル、2,4-ジアミノ酼酸エチル、2,4-ジアミノ酼酸プロピルおよびこれらの塩などがあげられる。またこれらはD-L-体あるいは光学活性体のいずれかを用いてもよい。

一般式ⅠおよびⅡの塩としては通常用いられる塩酸、硫酸などの無機酸あるいは酢酸、メタヌスルホン酸、p-トルエンスルホン酸などの有機酸が用いられる。

本反応の溶媒としては、水、メタノール、エタノール、プロパノールのようなアルコール類、アセトン、メチルエチルケトンのようなケトン類、酢酸、プロピオン酸のような有機酸、ジオキサン、テトラヒドロフラン、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシドなどが挙げられる。これらは単独あるいは混合して用いることができる。本反応に用いる塩基としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、酢酸ナトリウム、酢酸カリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシドなどの無機塩基、トリエチ

のアルカリ性水溶液、塩酸、硫酸などの酸性水溶液あるいはアンバーライトIR-120Bのようなイオン交換樹脂を用いて行うことができる。

一般式Ⅲで示される化合物またはその塩として、光学活性体を用いる場合には必要量の塩基の存在下に反応させ、必要ならば酸性水溶液あるいはイオン交換樹脂などを用いて加水分解することによって、式Ⅲ'で示される化合物の光学活性体を容易に得ることができる。

一般式ⅢまたはⅢ'で示される化合物は、そのビリミジン環に塩基性の窒素原子を有し、塩酸、硫酸、臭化水素酸などの無機酸、酢酸、メタヌスルホン酸、p-トルエンスルホン酸などの有機酸と塩を形成する。また、一般式Ⅲ'で示される化合物のカルボキシル基は、ナトリウム、カリウムのようなアルカリ金属塩、カルシウム、マグネシウムのようなアルカリ土類金属との塩や、アンモニウム塩等を形成する。これらの塩は、公知の方法により他の塩や、遊離の化合物に変えることができる。

特開平3-31265(4)

〈実施例〉

以下本発明を実施例により、さらに詳しく説明する。

実施例1

塩酸アセトアミジン(5.7mg)、2,4-ジアミノ酪酸二塩酸塩(9.6mg)、酢酸ナトリウム(16.4mg)および酢酸(5mL)を混合し、加熱還流下24時間かきませた。1,4,5,6-テトラヒドロ-2-メチル-4-ビリミジンカルボン酸(Ⅲ')の生成率:20.1% (高速液体クロマトグラフィーにより決定)。

高速液体クロマトグラフィー条件

カラム :イナートジルODS(4.6mmφ×250mm)

溶離液 :0.05M AcONH₄:CH₃CN = 9:1

流速 :1mL/min

検出 :UV 220nm

(標品には実施例5に示した条件で反応させて得られた粗結晶を分取高速液体クロマトグ

かきませた。化合物Ⅲ'の生成率:15.8%。

実施例4

オルト酢酸メチル(24.0mg)、L-2,4-ジアミノ酪酸二塩酸塩(19.1mg)、1Nナトリウムメトキシド-メタノール(2mL)およびメタノール(4mL)を混合し、50°Cで16時間かきませた。化合物Ⅲ'の生成率:89.4% [(S)-体]。

実施例5

メチルアセトイミダート塩酸塩(6.6mg)、2,4-ジアミノ酪酸二塩酸塩(9.6mg)、酢酸ナトリウム(16.4mg)および酢酸(5mL)を混合し、加熱還流下24時間かきませた。化合物Ⅲ'の生成率:74.6%。

実施例6

実施例5と同様にして表1の結果を得た。

ラフィーで精製したサンプルを用いた)

実施例2

塩酸アセトアミジン(18.9mg)、L-2,4-ジアミノ酪酸二塩酸塩(19.1mg)、1Nナトリウムメトキシド-メタノール(4mL)およびメタノール(2mL)を混合し、50°Cで16時間反応させた。化合物Ⅲ'の生成率:98.9%。

高速液体クロマトグラフィーにより(S)-体と決定。

高速液体クロマトグラフィー条件

カラム :CHIRAL PAK WH(ダイセル製)

カラム温度:50°C

溶離液 :0.25mmol CuSO₄

流速 :1mL/min

検出 :UV 220nm

実施例3

アセトニトリル(20.5mg)、2,4-ジアミノ酪酸二塩酸塩(9.6mg)、酢酸ナトリウム(8.2mg)および酢酸(5mL)を混合し、加熱還流下48時間

表1

No.	反応溶媒	反応条件	生成率(%)
1	EtOH 2.5mL	還流 24時間	33.8
2	H ₂ O 5mL	還流 24時間	17.7
3	AcOH 5mL	室温 48時間	53.5
4	AcOH 5mL	50°C 24時間	73.2
5 1)	AcOH 5mL	還流 48時間	77.4
6 2)	AcOH 5mL	還流 24時間	18.7

1)メチルアセトイミダート塩酸塩(2.2mg)

を24時間後追加

2)L-2,4-ジアミノ酪酸(5.9mg)を用い、塩基無添加

実施例7

メチルアセトイミダート塩酸塩(2.20mg)、L-2,4-ジアミノ酪酸二塩酸塩(19.1mg)、1N水酸化ナトリウム(4mL)および水(2mL)を混合し、50°Cで16時間かきませた。化合物Ⅲ'の生成率:87.2% [(S)-体]。

実施例8

特開平3-31265(5)

メチル アセトイミダート塩酸塩(3.95g)、2.4-ジアミノ酪酸(5.73g)、酢酸ナトリウム(7.88g)および酢酸(150mL)を混合し、加熱還流下8時間かきませた。メチル アセトイミダート塩酸塩(1.32g)を追加し、更に加熱還流下15時間かきませた。不溶物をろ過し、ろ液を減圧下に濃縮した。残留物を水(100mL)に溶解し、アンバーライトIR-120B(H⁺)(150mL)のカラムに吸着させた。水(1.5L)で洗浄し、1Nアンモニア水(700mL)で溶出した。溶出液を減圧下に濃縮し、残留物を水で希釈したのち凍結乾燥した。得られた粉末をメタノールに溶解後活性炭処理し、メタノール-エーテルから再沈殿して1.4.5.6-テトラヒドロ-2-メチル-4-ピリミジンカルボン酸の微黄色粉末(3.22g、75.5%)を得た。

融点: 280℃以上。

元素分析値: C₈H₁₀N₂O₂として

計算値: C, 50.69; H, 7.09; N, 19.71

実測値: C, 50.31; H, 7.19; N, 19.42

6-テトラヒドロ-2-メチル-4-ピリミジンカルボン酸の無色結晶(1.24g、87.2%)を得た。

$[\alpha]_D^{25} = 165.8$ (C = 1.0, メタノール)

実施例10

メチル アセトイミダート塩酸塩(2.19g)、メチル L-2,4-ジアミノブチラート二塩酸塩(2.05g)、酢酸ナトリウム(3.28g)および酢酸(50mL)を混合し、室温で8時間かきませた。メチル アセトイミダート塩酸塩(1.10g)を追加し、同温度で15時間かきませた。不溶物をろ過し、ろ液を減圧下に濃縮乾固した。残留物をクロロホルム(100mL)に溶解し、不溶物をろ過した。ろ液を減圧下に濃縮乾固し、残留物を水(100mL)に溶解した。アンバーライトIR-120B(H⁺)(50mL)のカラムに吸着させ、水(500mL)で洗浄した。1Nアンモニア水(300mL)で溶出し、溶出液を減圧下に濃縮した。残留物を水で希釈し、凍結乾燥した。得られた粉末をメタノール-エーテルから再沈殿して(S)-1.4.5.6-テトラヒドロ-2-メチル-4-ピリミジンカルボン酸の無色結晶(0.58g、40.8%)を得た。

¹H-NMR(D₂O、内部基準3-(トリメチルシリル)プロピオン酸-2.2.3.3-d、ナトリウム塩)δ: 2.12(2H, q, J = 6Hz, CH₂)、2.24(3H, s, CH₃)、3.16-3.57(2H, m, CH₂)、4.07(1H, t, J = 5Hz, CH)

実施例9

メタノール(30mL)に、メチル アセトイミダート塩酸塩(2.19g)およびL-2,4-ジアミノ酪酸二塩酸塩(1.91g)を加え、氷冷で激しくかきませながら1N-ナトリウムメトキシド-メタノール(40mL)を滴下した。氷冷で10分間、室温で48時間かきませた。反応液を濃縮した後、少量の水に溶解し、シリカゲルクロマトグラフィー(メルク社製シリカゲルNr.7735 120g、95%含水アセトン)に付した後、95%、80%及び75%含水アセトン(各500mL)および70%含水アセトン(1000mL)を用いて溶出した。該当分画を減圧下で濃縮した後、アセトン(100mL)を加え粉末化、上層を捨て再びアセトン(100mL)を加えてろ取して、(S)-1.4.5.

6-テトラヒドロ-2-メチル-4-ピリミジンカルボン酸の無色結晶(0.69g、48.5%)を得た。

$[\alpha]_D^{25} = 161.4$ (C = 0.5, メタノール)

実施例11

実施例10と同様に反応させ、不溶物をろ過した。ろ液を減圧下に濃縮乾固し、残留物をクロロホルム(100mL)に溶解した。不溶物をろ過し、ろ液を減圧下に濃縮乾固した。残留物を1N塩酸(100mL)に溶解し、室温で24時間かきませた。アンバーライトIR-120B(H⁺)(50mL)のカラムに吸着させ、水(500mL)で洗浄した。1Nアンモニア水(300mL)で溶出し、溶出液を減圧下に濃縮した。残留物を水で希釈し、凍結乾燥した。得られた粉末をメタノール-エーテルから再沈殿して(S)-1.4.5.6-テトラヒドロ-2-メチル-4-ピリミジンカルボン酸の無色結晶(0.58g、40.8%)を得た。

$[\alpha]_D^{25} = 166.4$ (C = 0.5, メタノール)

〈発明の効果〉

本発明によれば、一般式ⅣおよびⅤ'で示される化合物およびその塩ならびにそれらの光学活性体が収率よく簡便に製造できる。

特許出願人 武田薬品工業株式会社
代理人 弁理士 青山 葉 ほか1名